

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2010

課題番号：19591855

研究課題名(和文) 腎細胞癌に対するインターフェロンの作用とインターフェロン+樹状細胞療法の検討

研究課題名(英文) Influence of immunotherapy with interferon-alpha and the efficacy of interferon combined with dendritic therapy on renal cell carcinoma

研究代表者

立神 勝則 (TATSUGAMI KATSUNORI)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：90380617

研究成果の概要(和文)：

インターフェロン(IFN)- α を中心としたサイトカイン併用療法による抗腫瘍効果の有効性と腎細胞癌に対する免疫療法が生体内に与える影響を解析した。IFN- α やインターロイキン(IL)-2などのサイトカインや癌治療としての骨髄幹細胞移植によって生体内で変化する抑制性T細胞と抗腫瘍効果についての関係を調査し、抑制性細胞の存在が抗腫瘍効果に抑制的に働いていることが証明された。また、IFN- α と樹状細胞療法や分子標的治療薬との併用による安全性と治療効果の増強について証明した。

研究成果の概要(英文)：

We examined the efficacy of immunotherapy combined with cytokines (IFN- α and IL-2) and the impact of the immunotherapy on host immunity in RCC patients. We found that regulatory T cells result in inducing negative effect in recipients received with immunotherapy such as cytokine-therapy or nonmyeloablative allogeneic cell therapy. We also indicated that targeted drugs or dendritic cells-therapy combined with IFN- α administration is feasible and safe, and the treatment has the potential for prolonging the time to progression in advanced RCC.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：泌尿器科学、腫瘍免疫学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、泌尿器科学

キーワード：腎細胞癌、免疫療法、インターフェロン、樹状細胞、抑制性T細胞

1. 研究開始当初の背景

腎細胞癌は抗癌剤や放射線に対して抵抗性であり、有転移症例に対しては主としてインターフェロン(IFN)- α やインターロイキン(IL)-2などのサイトカインによる免疫療法が行われていた。しかしながら、IFN- α やIL-2の奏成功率はそれぞれ10～15%といわれ、

決して満足できる効果は得られておらず、新たな治療法の確立が必要であった。腎細胞癌に対する免疫療法の有効性はこれまでに数多く報告されていたため、我々は、最も優れた抗原提示細胞であり、腫瘍特異的リンパ球を活性化して抗腫瘍効果を誘導する樹状細胞に着目した。IFN- α はTh1タイプのサイト

カイン環境を誘導し抗腫瘍効果を増強するため、まず IFN- α と樹状細胞を用いた免疫療法の安全性と有効性を確認し、IFN- α による腎細胞癌患者に対する影響を検討した。さらに、近年では腎細胞癌に対する治療として分子標的薬が主流となっており、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体である Bevacizumab は IFN- α との併用療法によって腫瘍効果が増強されることが臨床試験で確認されている。このため、併用薬としての IFN- α の効果に注目し、腎細胞癌に対する IFN- α 併用療法の効果を検証した。

2. 研究の目的

IFN- α や IL-2 など腎細胞癌に対する免疫療法が抑制性 T 細胞などの生体内に与える影響と、樹状細胞療法や分子標的治療薬と IFN- α の併用療法による抗腫瘍効果の有効性とそのメカニズムを解析する。

3. 研究の方法

(1) 根治的腎摘出術施行後に転移を有する患者に対して IFN- α または IFN- α +IL-2 による免疫療法を行い、これらサイトカインが抑制性 T 細胞に与える影響を調査した。IFN- α または IFN- α +IL-2 による免疫療法を行い、治療前後の末梢血中の抑制性 T 細胞 (CD4+FoxP3+T 細胞) を FACS にて測定した。

(2) 既存の治療によって効果が得られなかった難治性腎細胞癌患者に対して、IFN- α と不活化した腫瘍をパルスした樹状細胞投与の併用免疫療法を行い、IFN- α + 樹状細胞併用療法の治療効果を検討した。

(3) サイクロフォスファミドを使用したトランスモデルにおける骨髄幹細胞移植の抗腫瘍効果について、レシピエントの抑制性 T 細胞を調査し抗腫瘍効果に与える影響に関してマウスを使用して解析した。

(4) チロシンキナーゼ阻害薬であるソラフェニブと IFN- α の併用療法に関してマウモデルを用いて抗腫瘍効果とそのメカニズムについて解析した。

4. 研究成果

(1) 抑制性 T 細胞は IFN- α 単独投与 2 週間後で有意に減少するが、投与 2 ヶ月後では投与前のレベルにまで回復していた。一方、IFN- α +IL-2 では治療開始後 2 週間で抑制性 T 細胞は有意に増加していた。IFN- α 単独治療による抑制性 T 細胞数と臨床効果の比較では、SD 群では PD 群に比べて IFN- α 投与前の抑制性 T 細胞が有意に低値であった。IFN- α による治療効果は、治療前の抑制性 T 細胞が少ないほうが有利であることが示唆された。

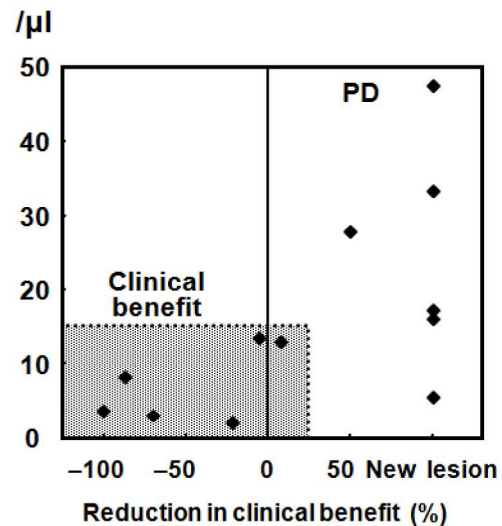


図 1) IFN- α による治療前の抑制性 T 細胞が少ない患者では、より効果的な治療効果が得られた。 $P < 0.01$

(2) IFN- α + 樹状細胞併用療法を 7 名に行い、治療効果は NC5 名、PD2 名であった。6 名の患者で前治療として行われたサイトカイン療法に比べて、有意に無増悪期間が延長していた (2.8 ヶ月 vs. 7.8 ヶ月、 $P < 0.025$)。腫瘍特異的の反応を示す遅延型過敏反応が 7 名中 6 名で認められた。1 名に Grade II の発熱が認められた以外、特記すべき有害事象は認められなかった。IFN- α 、樹状細胞併用療法の安全性と難治性腎癌に対して有効である可能性が示唆された。

(3) 骨髄幹細胞移植による抗腫瘍効果では、サイクロフォスファミドによるレシピエントの抑制性 T 細胞の減少が、抗腫瘍効果を発揮する宿主からの反応性 T 細胞増殖と IFN- γ 産生に影響を与え、抗腫瘍効果を発揮することが証明された。

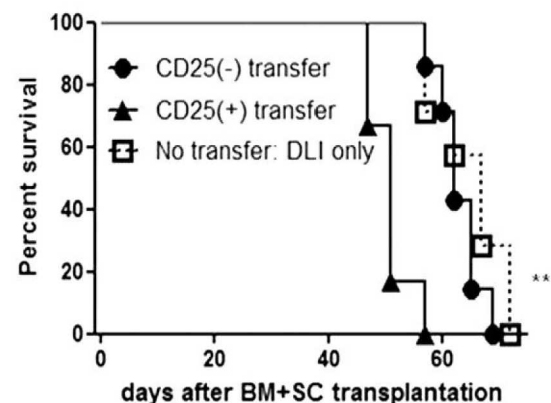


図 2) 抑制性 T 細胞の投与により、骨髄幹細胞移植による抗腫瘍効果が抑制された。 $P < 0.01$

(4) ソラフェニブと IFN- α の併用療法によりマウス腎がん細胞株である RENCA に対する相乗効果的な抗腫瘍効果が認められた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

Eto M, Harano M, Tatsugami K, Harada M, Kamiryo Y, Kiyoshima K, Hamaguchi M, Tsuneyoshi M, Yoshikai Y, Naito S.

Cyclophosphamide-using nonmyeloablative allogeneic cell therapy against renal cancer with a reduced risk of graft-versus-host disease.

Clin Cancer Res 13 (3): 1029-1035, 2007

Tatsugami K, Eto M, Harano M, Hamaguchi M, Miyamoto T, Morisaki T, Furue M, Akashi K, Naito S.

Dendritic cell therapy in combination with interferon- α for the treatment of metastatic renal cell carcinoma.

Int J Urol 15 (8): 694-698, 2008

Eto M, Kamiryo Y, Takeuchi A, Harano M, Tatsugami K, Harada M, Kiyoshima K, Hamaguchi M, Teshima T, Tsuneyoshi M, Yoshikai Y, Naito S.

Posttransplant administration of cyclophosphamide and donor lymphocyte infusion induces potent antitumor immunity to solid tumor.

Clin Cancer Res 14 (9):2833-2840, 2008

Hamaguchi M, Eto M, Kamiryo Y, Takeuchi A, Harano M, Tatsugami K, Teshima T, Harada M, Yoshikai Y, Naito S.

Allogeneic cell therapy from immunized

donors with tumor antigen peptide enhances the antitumor effect after cyclophosphamide-using

non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation.

Cancer Sci 100 (1): 138-143, 2009

Kamiryo Y, Eto M, Yamada H, Yajima T, Harano M, Takeuchi A, Tatsugami K, Hamaguchi M, Naito S, Yoshikai Y.

Donor CD4 T cells are critical in allogeneic stem cell transplantation against murine solid tumor.

Cancer Res. 2009 Jun 15;69(12):5151-8.

Tatsugami K, Eto M, Naito S.

Influence of immunotherapy with interferon-alpha on regulatory T cells in renal cell carcinoma patients.

J Interferon Cytokine Res. 2010 Jan;30(1):43-8

Takeuchi A, Eto M, Tatsugami K, Yamada H, Oki T, Kiyoshima K, Yoshikai Y, Naito S.

Mechanism of synergistic antitumor effect of sorafenib and interferon- α on treatment of renal cell carcinoma.

J Urol. 2010 Dec;184(6):2549-56.

Itsumi M, Tatsugami K.

Immunotherapy for renal cell carcinoma.

Clin Dev Immunol. 2010;2010:284581.

[学会発表] (計10件)

立神勝則ら 腎癌に対する IFN- α 療法が抑制性 T 細胞に与える影響について. 2007 年 4 月 14-17 日 第 95 回日本泌尿器科学会総会 神戸

Eto M et al., Vaccination of donors with tumor antigen peptides enhances the antitumor effect on solid tumors in recipient mice with nonmyeloablative allogeneic hemopoietic cell transplantation. 2007.05.19-24 The 102th AUA Annual Meeting Anaheim, USA

立神勝則ら、腎癌に対する IFN- α 療法が抑制性 T 細胞に与える影響についての検討. 2007 年 10 月 24-26 日 第 45 回日本癌治療学会総会 京都

立神勝則ら、腎癌に対するサイトカイン療法が抑圧性 T 細胞に与える影響について. 2007 年 11 月 8-10 日 第 59 回日本泌尿器科学会西日本総会 松山

Eto M et al. In vitro and in vivo analysis of synergistic antitumor effects of interferon- α and sorafenib in renal cell carcinoma. 2008.5.30-6.3 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology Chicago, Illinois

江藤正俊ら、マウス固形癌に対する cyclophosphamide を用いたミニ移植モデルにおいてホストの制御性 T 細胞の抑制は重要である. 2008 年 10 月 28-30 日 第 67 回日本癌学会学術総会 名古屋

立神勝則ら、腎細胞癌患者に対するインターフェロン療法による抑制性 T 細胞への影響. 2008 年 10 月 28-30 日 第 67 回日本癌学会学術総会 名古屋

江藤正俊ら、Sorafenib、Interferon- α 併用による抗腫瘍効果増強の作用機序の基礎的検討. 2008 年 10 月 28-30 日 第 67 回日本癌学会学術総会 名古屋

江藤正俊ら、マウス膀胱癌に対する cyclophosphamide を用いたミニ移植モデルにおいてホストの制御性 T 細胞の抑制は重要である. 2009 年 4 月 16-19 日 第 97 回日本泌尿器科学会総会 岡山

Eto M et al., Mechanistic analysis of synergistic antitumor effects of interferon- α and sorafenib in renal cell carcinoma. 2009.4.25-30 The 104th

Annual Meeting AUA Chicago, USA

[図書] (計3件)

立神勝則、江藤正俊、内藤誠二

腎細胞癌に対する細胞療法の展望

泌尿器科疾患の新しいストラテジー

136-140, 2007

立神勝則、江藤正俊

腎癌に対する細胞免疫療法-LAK 療法から

樹状細胞療法、ミニ移植まで-について教

えて下さい

泌尿器科専門医にきく最新の臨床

42-44, 2008

立神勝則、江藤正俊

腎細胞癌に対する免疫細胞療法

腎と透析 66 (6):1028-, 2009

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

立神 勝則 (TATSUGAMI KATSUNORI)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：90380617

(2)研究分担者

江藤 正俊 (ETO MASATOSHI)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：90315078

原野 正彦 (HARANO MASAHIKO)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：90380451

濱口 益光 (HAMAGUCHI MASUMITSU)

九州大学・大学病院・医員

研究者番号：40419578

(3)連携研究者

()

研究者番号：